

Karoliina Wehkalampi ja Päivi J. Miettinen

Neonataalihypertyreoosi

Neonataalihypertyreoosi (vastasyntyneen autoimmuuni kilpirauhasen liikatoiminta, Basedowin tai Gravesin tauti) on ohimenevä, mutta mahdollisesti hengenvaarallinen sairaus, koska siihen liittyy muun muassa sydämen vajaatoiminnan suuri riski. Sairauden aiheuttavat Basedowin tautia sairastavan tai sairastaneen äidin TSH-reseptorivasta-aineet, jotka kulkeutuvat istukan välityksellä sikiöön stimuloiden sikiön tai vastasyntyneen kilpirauhastoimintaa. Oireet voivat ilmentyä jo sikiöaikana, mutta yleensä ne ilmentyvät vastasyntyneellä ensimmäisten elinviikkojen aikana. Jos raskaana olevalla on aiemmin hoidettu Basedowin tauti tai hänen tautinsa on aktiivinen ja hänellä on TSH-reseptorivasta-aineita verenkierrossaan, tulee vastasyntyneen hypertyreoosi sulkea pois. Hoidon kulmakivenä on kilpirauhasen toimintaa jarruttava lääkitys. Hoito kestää noin 3–6 kuukautta, jonka aikana äidiltä siirtyneet vasta-aineet häviävät vauvan elimistöstä.

Neonataalihypertyreoosi eli vastasyntyneen autoimmuuni kilpirauhasen liikatoiminta (vastasyntyneen Basedowin tai Gravesin tauti) on harvinainen ohimenevä mutta vakava sairaus (1–4). Hypertyreoottisella vastasyntyneellä on muun muassa suurentunut sydämen vajaatoiminnan riski (5), minkä vuoksi kilpirauhasen liikatoiminnan varhainen diagnoosi ja hoito on tärkeää. Basedowin tautia sairastavan vastasyntyneen hoidon kulmakivi on kilpirauhasen toimintaa jarruttava lääkitys.

Sairauden aiheuttavat äidiltä peräisin olevat TSH-reseptoria stimuloivat vasta-aineet (TSHRAb), jotka tuleekin määrittää Basedowin tautia sairastavalta tai sen sairastaneelta raskaana olevalta viimeistään viimeisellä raskauskolmanneksella (6–8), ja mikäli ne ovat positiiviset, myös vastasyntyneeltä lapselta napaverestä. Erityisesti on huomioitava, että raskaana olevalla voi olla vastasyntyneelle taudin aiheuttavia suurentuneita TSHRAb-pitoisuuksia verenkierrossa, vaikka hänen Basedowin tautinsa olisi täysin oireeton ja hoidettu esimerkiksi kilpirauhasen poistolla tai radiojodihoidolla. Jos tässä tilanteessa ei huomata mitata vastasyntyneeltä TSH-reseptorivasta-aineita ja kilpirauhasarvoja syntymän jälkeen, voi vakavan sairauden kehittyminen jäädä huomaamatta.

Patogeneesi

Raskaudenaikaista Basedowin tautia esiintyy 0,1–0,4 %:lla (1–4), mutta heidän vastasyntyneistä lapsistaan neonataalihypertyreoosi kehittyy vain noin 1–5 %:lle (1–4,9–11) (**TAULUKKO 1**). Neonataalihypertyreoosia esiintyy Suomessa arviolta 1/25 000–1/50 000 vastasyntyneellä eli siis muutamalla lapsella vuosittain. Basedowin tautia sairastavalla äidillä on TSH-reseptoriin kohdistuvia IgG-luokkaan kuuluvia vasta-aineita (TSHRAb), jotka kulkeutuvat vapaasti istukan välityksellä sikiöön ja ollessaan luonteeltaan stimuloivia ne voivat aiheuttaa jo sikiölle tai myöhemmin vastasyntyneelle kilpi-

TAULUKKO 1. Basedowin tautia sairastavien naisten raskauksista syntyneiden lasten kilpirauhasen toiminta (mukailtu viitteestä 11).

Lopputulema (230 raskautta)	Lasten lukumäärä (230 lasta)	%
Eutyreoosi	192	84
Ohimenevä TSH-pitoisuuden suureneminen	18	7,8
Biokemiallinen hypertyreoosi	7	3,0
Kliininen hypertyreoosi	6	2,6
Transientti hypotyreoosi	5	2,2
Sentraalinen hypotyreoosi	2	0,4

Ydinasiat

- ▶ Neonataalihypertyreoosi tulee viipymättä poissulkea vastasyntyneiltä, joiden Basedowin taudin sairastaneilla tai sairastavilla äideillä on TSH-reseptorivasta-aineita verenkierrössään.
- ▶ Mikäli äidin vasta-ainepitoisuus ei ole tiedossa, se on määritettävä heti vastasyntyneeltä.
- ▶ Neonataalihypertyreoosin diagnostiikka vaatii saumatonta yhteistyötä äitiä ja lasta hoitavien ammattilaisten välillä.
- ▶ Neonataalihypertyreoosi voi olla hengen-vaarallinen, ja se voi kehittyä ensimmäisten elinviikkojen aikana, vaikka ensimmäisinä elinpäivinä kilpirauhasarvot olisivatkin normaali.
- ▶ Synnytyssairaalaa on järjestettävä huolellisesti vastasyntyneen lapsen seuranta, ja hypertyreoottinen vastasyntynyt ohjataan hoitoon lastenendokrinologille.

rauhaseen liikatoiminnan (1–4). Vastasyntynyt voi sairastua hypertyreoosiin myös, vaikka raskauden aikana eutyreoottista äitiä olisi aiemmin hoidettu Basedowin taudin vuoksi, koska äidillä voi vielä olla TSH-reseptorivasta-aineita verenkierrössään.

Basedowin tautia sairastavan äidin vastasyntynyt voi myös sairastua hypotyreoosiin, jos äidiltä peräisin olevat TSH-reseptorivasta-aineet ovatkin luonteeltaan inhiboivia (12). Vastasyntyneen kilpirauhasstatukseen vaikuttaa siis äidiltä peräisin olevien stimuloivien ja estävien TSH-reseptorivasta-aineiden tasapaino, mutta myös lisäksi äidin istukan läpi kulkeutuva sikiönkin kilpirauhasen toimintaa jarruttava lääkitys (2,4).

Stimuloivat TSH-reseptorivasta-aineet aktivoivat G-proteiinivälitteisen signaalitien ja lisäävät kilpirauhashormonisynteesiä (13). Jo sikiö voi sairastua tyreotoksikoosiin, jos sikiön TSH-reseptorit ovat responsiivisia stimuloiville TSH-reseptorivasta-aineille (3,10). Yleisimmin

hypertyreoosi manifestoituu vasta syntymän jälkeen (2,10). Neonataalihypertyreoosi väistyy, kun äidiltä peräisin olevat TSH-reseptorivasta-aineet häviävät vastasyntyneen elimistöstä (1,2,4). Harvinaisissa tapauksissa Basedowin tautia sairastavan äidin vastasyntyneelle voi tulla ohimenevän hyper- tai hypotyreoosin sijaan kilpirauhasen pysyvä vajaatoiminta, joka yleensä johtuu äidin erittäin huonosta hoitotasapainosta (14). Näissä tilanteissa äidiltä peräisin olevien suurien tyroksiinipitoisuuksien vuoksi vastasyntyneen kilpirauhasen kehitys (primaarinen hypotyreoosi) tai koko hypotalamus-aivolisäke-kilpirauhasakselin kehitys (sentraalinen hypotyreoosi) on häiriintynyt.

Neonataalihypertyreoosi tulee erottaa muista harvinaisemmista ei-autoimmuunimekanismein syntyvistä synnynnäisistä hypertyreooseista, jotka eivät ole ohimeneviä vaan pysyviä tiloja (1). Vastasyntyneen ei-autoimmuuni hypertyreoosi voi johtua harvinaisesta Albrightin oireyhtymästä (GNAS-geenin *Gsa*-alalaysikön aktivoiva mutaatio) (15) tai TSH-reseptorigeenin aktivoivasta mutaatiosta (16). TSH-reseptorin rakenteelliset poikkeavuudet johtavat sen jatkuvaan aktivaatioon ja vakavaan pysyvään synnynnäiseen kilpirauhasen liikatoimintaan. Geenimutaatio voi olla perinnöllinen tai uusi mutaatio voi syntyä de novo ja aiheuttaa sporadisen synnynnäisen hypertyreoosin. Geneettistä syytä vastasyntyneen hypertyreoosille tulee epäillä, jos äiti ei ole sairastanut autoimmuuni-hypertyreoosia.

Klininen kuva

Vastasyntyneen kilpirauhastoiminta voi häiriintyä usealla eri tavalla riippuen äidin ja vastasyntyneen TSHRAB-pitoisuuksista ja -tyypistä (stimuloivat vs estävät vasta-aineet) sekä äidin kilpirauhasen toimintaa rajoittavien lääkkeiden käytöstä. Jos äidin Basedowin tauti on hoitamaton tai muuten epätasapainossa, sikiökin voi sairastua. Sikiön hypertyreoosin tyypilliset oireet ja löydökset ovat takykardia, kilpirauhasen suureneminen eli struuma, joka on havaittavissa kaikukuvauksella (17), kasvuhäiriö, lapsiveden määrän muutokset (oligo- tai polyhydramnion), hydrops, kraniosynostoosi, mikrokefalia

ja edistynyt luustoikä (1,4,9) (TAULUKKO 2). Sikiön hypertyreooosi voi myös johtaa ennenaikaiseen synnytykseen tai jopa sikiön kuolemaan (3).

Vastasentyneellä hypertyreosissa yleisimmin havaittavia löydöksiä ovat sydämen nopea syke (> 160/min), ärtyisyys, huono painonnousu vaikka syöminen olisi normaalia (18), struuma, eloiset ulkonevat silmät (KUVA 1) ja silmäluomien vetäytyminen, pieni etuaukile, maksan tai pernan koon suureneminen sekä edistynyt luustoikä (2,4,9) (TAULUKKO 2). Sydämen vajaatoiminta on yksi vakavimmista komplikaatioista hypertyreootisilla vastasyntyneillä. Maksan toiminta voi häiriintyä joko sydämen vajaatoiminnan seurauksena tai jopa ilman samanaikaista sydämen vajaatoimintaa (19). Kallon saumojen ennenaikaista luutumista, pienipäisyyttä ja psykomotorisen kehityksen häiriöitä voi esiintyä vakavimmin kärsineillä imeväisillä (1,20). Hypertyreooosi ja sen oireet voivat ilmentyä missä tahansa vaiheessa ensimmäisten elinvuokkojen aikana, vaikka heti syntymän jälkeen lapsi olisikin oireeton.

Erotusdiagnostiikassa tulee huomioda sairaudet, joissa on hypertyreosin kaltaisia oireita, esimerkiksi kongenitaaliset virusinfektiot, sepsis, sydänsairaudet ja rytmihäiriöt. Samoin vieroitusoireet päihteitä raskausaikana käyttäneen äidin vastasyntyneellä voivat olla samankaltaisia kuin hypertyreosin oireet. Yleinen vastasyntyneen koliikki voi myös olla erotusdiagnostinen vaihtoehto.

Laboratoriodiagnostiikka

Kaikilta Basedowin taudin sairastaneilta raskaana olevilta tulee tutkia TSH-reseptorivasta-ainepitoisuudet 20. ja 24. raskausviikon välillä (6,7) tai viimeistään kolmannella raskauskolmanneksella (8). Tämä on muistettava myös silloin, kun raskaana oleva on Basedowin taudin vuoksi saanut aiemmin radiojodihoidon tai hänen kilpirauhasensa on poistettu ja hänen ainoa lääkityksensä on tyrokksiini. Raskaana olevan tyrokksiinikorvaushoidon syy tulee aina selvittää. Jos korvaushoidon syynä on aiemmin sairastettu Basedowin tauti, voi äidillä yhä olla TSH-reseptorivasta-aineita verenkierrössään,

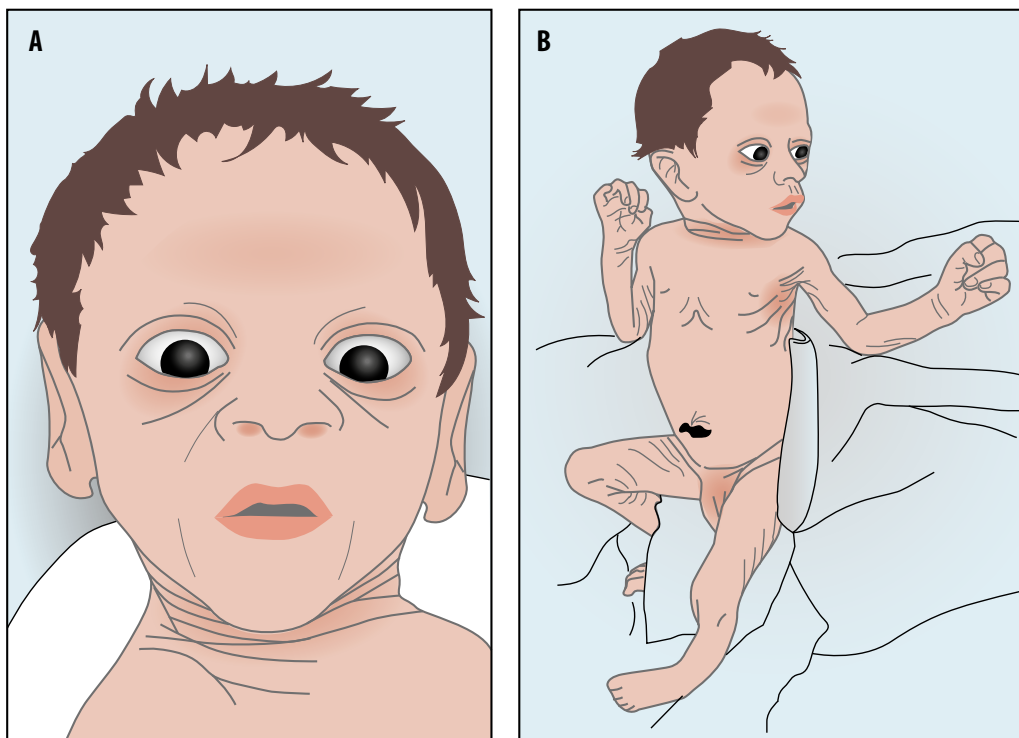
TAULUKKO 2. Hypertyreosin oireet ja löydökset sikiö- ja vastasyntyneisyyskaudella.

Sikiö	Vastasyntynyt
Takykardia	Takykardia, rytmihäiriöt, vajaatoiminta
Antenataalisesti kaikukuvauksella havaittava struuma	Trombosytopenia, hypoproteinemia
Kasvuhäiriö	Huono painonnousu, oksentelu, ripuli
Oligo- tai polyhydramnion, hydrops	Eksofthalmus, punakkuus, pieni aukile, struuma, hikoilu, synostoosit, hepatosplenomegalia, keltaisuus, ärtyisyys
Kraniosynostoosi, mikrokefalia, edistynyt luustoikä	Edistynyt luustoikä

ja vastasyntynyt on riskissä sairastua hypertyreosiin.

Jos raskaana olevalla äidillä ei ole mitattavia TSHRab-tasoja 20.–24. raskausviikolla eikä hän saa tyreostaattihoidoa, ei vastasyntynyt ole riskissä saada kilpirauhasen toimintahäiriötä eikä jatkotutkimuksia tai seurantaa tarvita (8,17,21). Erityistä tarkkaavuutta tulee kuitenkin noudattaa silloin, kun äidillä tyreotoksikoosi on alkanut vasta viimeisellä raskauskolmanneksella tai jos aiemmassa raskaudessa on ollut joko fetaali- tai neonatalihypertyreooosi. Erityisseuranta on myös tarpeen, mikäli sikiöllä on ollut tai epäilty struumaa, sikiö on takykardinen tai sillä on kasvuhäiriö.

TSH-reseptorivasta-aineet siirtyvät äidistä istukan välityksellä vapaasti sikiöön (8), ja vastasyntynyt on sitä suuremmassa riskissä sairastua hypertyreosiin, mitä suuremmat vasta-ainetasot ovat (7,10,22,23). Hypertyreooosi voi kuitenkin kehittyä jo pienilläkin vasta-ainetasoilla (11), joten vastasyntynyt tarvitsee aina seurannan, jos vasta-aineita on ylipäänsä mitattavissa. Jos äidillä on mitattavissa olevat TSHRab-pitoisuudet tai jos Basedowin tautia aiemmin sairastaneen äidin vasta-ainepitoisuus on jäänyt kokonaan mittaamatta, tulee vastasyntyneeltä määrittää heti napaverestä TSHRab-pitoisuus. Vastasyntynyt kotiutetaan synnytysairaalaan usein ennen kuin hänen TSHRab-laboratoriovastaauksensa on käytettävissä. Kotiutuksesta vastaavan lääkärin tai kättilön onkin huolehdit-



KUVA 1. Hypertyreoottinen vastasyntynyt, jolla on ulkonevat silmät ja niukka ihonalainen rasvakudos. Mukailu viitteestä 26.

tava TSHRab-tuloksen tulkinnasta vastasyntyneen kotiutumisen jälkeenkin ja suhtauduttava vastasyntyneen seurantaan tuloksia odotellessa aivan kuin vasta-ainetaso olisi suurentunut (KUVA 2).

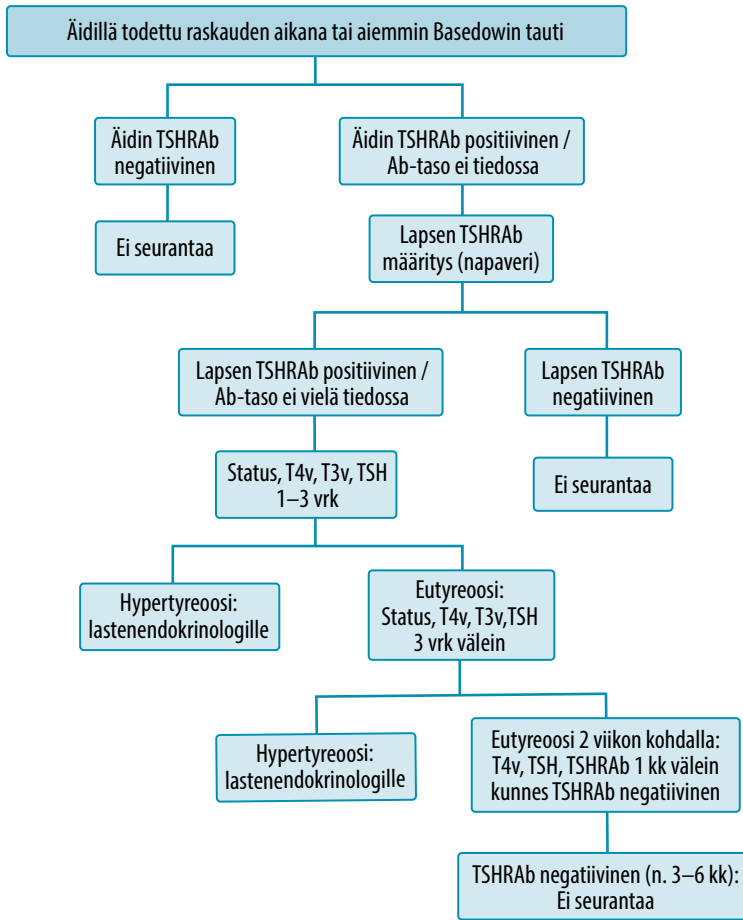
Jos TSHRab-pitoisuudet ovat vastasyntyneellä suurentuneet, tulee tältä välittömästi mitata kilpirauhastoimintakokeet, vaikka napa-seulan kilpirauhasarvot olisivatkin olleet normaalit. Tyroksiini- (T4v ja T3v) ja tyreotropiini- (TSH) pitoisuuksia tulee tarvittaessa tutkia toistetuksi muutaman päivän välein (4,8), sillä hypertyreoosi voi ilmentyä vastasyntyneelle 2–14 päivän kuluttua syntymästä (8,21). Heti syntymän jälkeen äidin kilpirauhasta jarruttava lääkevaikutus voi muutaman päivän ajan normalisoida vastasyntyneen kilpirauhasen toimintaa (4). Lääkevaikutuksen väistyessä istukan välityksellä tulleet TSH-reseptorivasta-aineet säilyvät vastasyntyneessä ja aiheuttavat tälle myöhemmin hypertyreoosin. Joskus äidin tyreostaattilääkitys voi aiheuttaa vastasyntyneellä alkuun jopa hypotyreoosin, jolloin

napa-TSH-pitoisuus on suurentunut, kunnes äidin lääkevaikutus väistyy ja neonataali-hypertyreoosi kehittyy. Diagnoosia monimutkaistaa vielä se, että TSH-reseptorivasta-aineet voivat myös rajoittaa kilpirauhasen toimintaa. Niin kutsutut kolmannen polven biotestit (monitoroivat syklisen adenosinimonofosfaatin tuotantoa) erottelevat TSH-reseptoreja stimuloivat ja estävät vasta-aineet, mutta näitä menetelmiä käytetään harvemmin TSHRab-pitoisuuksia määritettäessä.

Jos vastasyntyneen TSHRab-pitoisuudet eivät ole mitattavissa, hän ei tarvitse jatkoseurainta (8). KUVASSA 2 on esitetty algoritmi vastasyntyneen seurannasta, mikäli äidillä on tai on joskus ollut Basedowin tauti.

Hoito

Jos vastasyntyneen kilpirauhasarvot viittaavat kilpirauhasen liikatoimintaan, lähetetään vauva päivystyksenä sairaalahoitoon lastenyksikköön, jossa lastenendokrinologia konsultoidaan. Lap-



KUVA 2. Basedowin tautia sairastaneen äidin vastasyntyneen lapsen seurantaohje. Mikäli vastasyntyneellä lapsella TSHRAb-pitoisuus on positiivinen (yli laboratorion viitealueen), synnytys sairaalan on syytä seurata häntä tiheästi vähintään kaksi viikkoa ja sen jälkeen harvemmin lastenyksikössä, kunnes vasta-ainetaso on negatiivinen (viitealueella). Hypertyreoottinen vastasyntynyt kuuluu lastenendokrinologin hoitoon ja seurantaan.

TSH = kilpirauhasta stimuloiva hormoni, TSHRAb = TSH-reseptoria stimuloivat vasta-aineet, T4v = vapaa tyroksiini, T3v = vapaa trijodityroniini.

sen jatkohoito päivystystilanteen jälkeen toteutuu lastenendokrinologian poliklinikassa.

Neonataalihypertyreoosin hoidon kulmakivi on kilpirauhasta jarruttava lääkeitys (4,9). Suomessa käytetään karbimatsolia, joka aloitetaan annoksella 0,5–1 mg/kg/päivä jaettuna kolmeen osaan sairauden vakavuusasteesta diagnoosihetkellä riippuen. Lääkitys tulisi aloittaa viipymättä syntymän jälkeen, jos vastasyntyneen T4v- tai T3v-pitoisuudet ovat suuret (yli lämmönsäntä viitealueen ylärajan) tai TSH-pitoisuus on pieni kliinisen hypertyreoosi-oireiston kehittymisen ehkäisemiseksi. Hoi-

toon voidaan lisätä jodi, niin sanottu Lugolin liuos (sisältää jodidia ja kaliumjodidia) (1), joka nopeuttaa eutyreoosin saavuttamista. Lugolin liuos valmistetaan erikseen sairaala-apteekissa. Samoin sairaala-apteekki valmistaa sopivia annosjauhepusseja karbimatsolista. Propanololi annoksella 2 mg/kg/päivä jaettuna kahteen tai kolmeen osaan (1) voidaan liittää lääkitykseen, jos vastasyntynyt on takykardinen (syke > 160/min). Yleensä sitä tarvitaan vain hoidon ensimmäisen viikon aikana.

Karbimatsoliannosta päästään etenevästi vähentämään T4v- ja T3v-pitoisuuksien mukaan.

Omat potilaat

Potilas 1. Äidillä oli pari vuotta aiemmin todettu Basedowin tauti, joka oli hoidettu tyreoidiektomialla, ja hän sai sen vuoksi levotyrokseenikorvaushoitoa. Äidin TSHRab-pitoisuus oli suurentunut niin ensimmäisellä kuin viimeiselläkin raskauskolmanneksella (4,2 ja 5,4 IU/l, kun viitearvo < 0,4 IU/l). Lapsi syntyi täysiaikaisena hyväkuntoisena alateitse mitoin 3 405 g, 50 cm, 34 cm. Lapsi kotiutui kahden vuorokauden iässä lievästi takykardisena, ja suunnitelmalla oli mitata T4v-, TSH- ja TSHRab-pitoisuudet kotiutumista seuraavana päivänä. Näin tapahtuikin, mutta tulokset [T4v 31 (viitearvo 8–25) pM, T3v 7,2 (2,6–6) pM, TSH 0,375 (0,6–10) mU/l ja TSHRab 3,2 (< 0,4) IU/l] jäivät katsomatta. Lapsi tuotiin lastenpäivystykseen viiden päivän ikäisenä neuvolan lähettämänä takykardian, ärtyisyyden ja ylijänte-vyyden vuoksi. Tuolloin todettiin kliinisesti ja biokemiallisesti selvä hypertyreoosi, ja lapsi otettiin vuodeosastolle seurantaan. Hänelle aloitettiin hoidoksi karbimatsoli, Lugolin tipat sekä propranololi. Kokonaisuudessaan lapsen tyreostaattihoido kesti 1,5 kuukautta.

TSHRab-pitoisuus olisi pitänyt mitata vastasyntyneeltä jo napaverestä, koska äidillä se tiedettiin suurentuneeksi. Vastasyntyneen kilpirauhasen toiminta olisi pitänyt tarkistaa ennen kotiutusta, varsinkin kun vauva todettiin lievästi takykardiseksi.

Potilas 2. Äidillä oli liki kahdeksan vuotta aiemmin todettu Basedowin tauti, joka oli alkuun hoidettu subtotaalilla tyreoidiektomialla ja sittemmin radiojodihoidolla. Lääkityksenä hänellä oli enää levotyrokseenin korvaushoito. Viimeisellä raskauskolmanneksella TSHRab oli yli 30 IU/l. Lapsi syntyi täysi-

aikaisena mitoin 3 210 g, 53 cm, 35 cm ja napaveren TSHRab-pitoisuuden todettiin olevan suurentunut (6,4 IU/l, kun viitearvo < 0,4 IU/l). Koska vastasyntynyt oli heti syntymästä lähtien kliinisesti hypertyreoottinen (takykardia, hikoilu, pieni syntymäpaino, eksoftalmus) ja hänen kilpirauhasen toimintansa oli poikkeava [T4v 28 (viitearvo 8–34) pM, T3v 6,1 (2,6–6,6) pM ja TSH 0,001 (1,1–17) mU/l], aloitettiin heti hoidoksi karbimatsoli, Lugolin liuos ja beetasalpaaja. Tyreostaattihoidon kesto oli neljä kuukautta, jona aikana TSHRab-pitoisuus pieneni alle mittausrajan.

Potilas 3. Äidillä oli todettu ennen raskautta Basedowin tauti, jonka hoitona oli karbimatsoli. Viimeisellä raskauskolmanneksella TSHRab-pitoisuus oli selvästi suurentunut (18 IU/l, viitearvo < 0,4 IU/l). Lapsi syntyi raskausviikolla 39 spontaanisti mitoin 3 200 g, 48 cm, 33 cm. Lapsella todettiin kolmantena elinpäivänä otetussa näytteessä suurentunut TSHRab-pitoisuus (6 IU/l), mutta kilpirauhasarvot olivat normaalit [T4v 37 (viitearvo 11–25) pM, TSH 0,388 (1,1–17) mU/l] ja lapsi oli kliinisesti eutyreoottinen. Seuranta järjestettiin asianmukaisesti parin päivän välein, ja kilpirauhasen toiminta pysyi normaalina, paino nousi hyvin, ja vauva voi kliinisesti arvioituna normaalisti. Hän ei tarvinnut tyreostaattilääkitystä, ja seuranta lopetettiin neljän kuukauden iässä TSHR-vasta-aineiden hävittyä.

Vastasyntyneen TSHRab-pitoisuus olisi kannattanut selvittää heti napaverestä eikä vasta kolmen vuorokauden iässä, sillä tulosten valmistuminen kestää usein muutaman päivän. Lapsen hypertyreoosiriskin todettiin suurentuneen, sillä TSHRab-pitoisuus oli suurentunut.

Seurannassa mitataan T4v-, T3v- ja TSH-pitoisuuksia, joista TSH reagoi hoidon muutoksiin hitaimmin. Karbimatsoliannoksen titrausta sopivaksi T4v-pitoisuuksien mukaan pidetään parempana kuin niin kutsuttua block-and-replace-menetelmää, jossa karbimatsoliannos pysyy suurena ja hoitoon lisätään levotyrokseeni. Neonataalihypertyreoosi jatkuu, kunnes äidiltä peräisin olevat TSH-reseptorivasta-aineet eliminoituvat vastasyntyneen verenkierrosta. Kun vastasyntyneen TSHRab-pitoisuudet ovat normaalistuneet, lääkitys ja seuranta voidaan lopettaa. Vasta-aineet häviävät vastasyntyneen verenkierrosta noin 3–6 kuukauden ikään mennessä (2). Harvinaisen, äidin erittäin huonosta

hoitotasapainosta johtuvan pysyvemmän sentraalisen hypotyreoosin (14) hoito vaatii levotyrokseenilääkityksen.

Hyksin lastenklินิกassa on kuluneen kymmenen vuoden aikana hoidettu kahdeksan vastasyntyntä neonataalihypertyreoosin vuoksi eli arviolta alle 1/10 000 vastasyntyntä. Yli puolessa tapauksista diagnoosi viivästyi terveydenhuoltojärjestelmän tietokatkoksen vuoksi. Seitsemän lasta otettiin sairaalaan seurantaan ja tyreostaattilääkityksen aloitukseen. Kaikilla lääkahoito päättyi neljän elinkuukauden aikana. Ohessa on esitetty kolme esimerkkipotilasta-pausta, jotka kuvaavat hyvin sitä, miten tärkeää on katkeamaton tiedonkulku, seurannan järjes-

täminen huolella ja se, että sairauden mahdollisuus ylipäänsä pidetään mielessä.

Jos äiti tarvitsee synnytyksen jälkeen kilpirauhasen toimintaa jarruttavaa lääkitystä, hän voi normaalisti imettää ilman vastasyntyneeseen kohdistuvia haittavaikutuksia (24).

Ennuste

Neonataalihypertyreosin ennuste on yleensä suotuista. Taudin kesto on tavallisesti noin 3–6 kuukautta, ja sairaudesta paranee täysin, kun äidiltä peräisin olevat vasta-aineet ovat hävinneet vastasyntyneen verenkierrosta. Tuolloin lääkitys voidaan lopettaa, eikä kilpirauhasarvoja tarvitse niiden normalistuttua enää seurata rutiinimaisesti. Lyhytaikainen ennuste on siis hyvä. Jos sikiön sairastuminen jo raskausaikana on aiheuttanut kallonsaumojen ennenaikaista luutumista, se voi johtaa pään muodon poikkeavuuksiin (9). Kraniosynostoosi tulisi diagnosoida mahdollisimman varhain normaalin neurokognitiivisen kehityksen turvaamiseksi.

Normaali kilpirauhasen toiminta on tärkeää aivojen kehitykselle, ja on hyvin tiedossa, että kilpirauhasen synnynnäinen vajaatoiminta voi aiheuttaa pitkäaikaisia ongelmia neurokognitiiv-

visissa toiminnoissa. Neonataalihypertyreosin suhteen pitkäaikaistutkimuksia on kuitenkin hyvin vähän (20,25). Jos neonataalihypertyreosi on ollut vaikeaoireinen, tulisi ennen kouluikää harkita muun muassa neuropsykologisen ja emotionaalisen kehityksen sekä mahdollisten käyttäytymistoimintojen ongelmien yksilöllisiä testauksia (4,9,20,25).

Lopuksi

Neonataalihypertyreosin hoito kuuluu lastenendokrinologille, mutta kaikkien lääkäreiden ja muiden terveydenhuollon ammattilaisten, jotka vastaavat vastasyntyneiden hoidosta, tulee pitää mielessä sen mahdollisuus, jotta diagnosiin päästään ajoissa. Tämä vaatii saumatonta yhteistyötä ja tiedonkulkua erityisesti äitiä hoitavien sisätautilääkäreiden, obstetrikkojen, kättilöiden ja neonatologiain sekä muiden vastasyntyneiden kotiutuksesta vastaavien lastenlääkäreiden välillä. Kilpirauhasarvojen seurantaa ei voi jättää neuvolan tehtäväksikään, vaan synnytyssairaalan tulee vastata vastasyntyneen seurannasta ja laboratoriotulosten tulkinnasta sekä tarvittaessa ohjata lapsi lastenendokrinologin hoitoon. ■

KAROLIINA WEHKALAMPI, LT, dosentti, lastentautien erikoislääkäri, lastenendokrinologi

PÄIVI J. MIETTINEN, LT, dosentti, lastentautien erikoislääkäri, lastenendokrinologi, osastonylilääkäri
Lasten ja nuorten toimiala, Uusi lastensairaala, Hyks

SIDONNAISUUDET

Karoliina Wehkalampi: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, Novo Nordisk, Ferring, Pfizer, Serono, Ipsen)

Päivi J. Miettinen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Merck Oy, Medtronic), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk, Sanofi)

VASTUUTOIMITTAJAT

Niina Matikainen ja Pekka Lahdenne

SUMMARY

Neonatal hyperthyroidism

Neonatal thyrotoxicosis (also known as neonatal autoimmune hyperthyroidism or Graves or Basedow disease) is a reversible but potentially life-threatening disease which may lead to heart failure. It is caused by circulating maternal TSH receptor autoantibodies that reach the fetus through the placenta. Usually the autoantibodies are stimulating in nature and result in hyperthyroidism, but they can also be inhibitory and lead to neonatal hypothyroidism. Symptoms of hyperthyroidism may present already in utero but often during the first two weeks of life. If a pregnant woman has a past history of Graves disease or the disease has been diagnosed during pregnancy, her TSHRAB titer needs to be measured and if positive, Graves disease must be excluded from the newborn child. Neonatal Graves disease is treated with anti-thyroid medication (carbimazole and Lugol's solution) combined with beta blockers if needed. Duration of the medication is maximally six months.

KIRJALLISUUTTA

1. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1999;9:727–33.
2. Polak M, Legac I, Vuillard E, ym. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Horm Res* 2006;65:235–42.
3. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:238–49.
4. Samuels SL, Namoc SM, Bauer AJ. Neonatal thyrotoxicosis. *Clin Perinatol* 2018;45: 31–40.
5. Shapira S, Steier M, Dimich I. Congestive heart failure in neonatal thyrotoxicosis. A curable cause of heart failure in the newborn. *Clin Pediatr (Phila)* 1975;14:1155–6.
6. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, ym. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:315–89.
7. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, ym. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97: 2543–65.
8. Besancon A, Beltrand J, Le Gac I, ym. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2014;170:855–62.
9. Leger J. Management of fetal and neonatal graves' disease. *Horm Res Paediatr* 2017;87:1–6.
10. Polak M, Le Gac I, Vuillard E, ym. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:289–302.
11. Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, ym. Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves disease. *Obstet Gynecol* 1992;80:359–64.
12. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, ym. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1147–51.
13. Morshed SA, Davies TF. Graves' disease mechanisms: the role of stimulating, blocking, and cleavage region tsh receptor antibodies. *Horm Metab Res* 2015;47: 727–34.
14. Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS, ym. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5851–7.
15. Lourenco R, Dias P, Gouveia R, ym. Neonatal McCune-Albright syndrome with systemic involvement: a case report. *J Med Case Rep* 2015;9:189.
16. Watkins MG, Dejkhamron P, Huo J, ym. Persistent neonatal thyrotoxicosis in a neonate secondary to a rare thyroid-stimulating hormone receptor activating mutation: case report and literature review. *Endocr Pract* 2008;14:479–83.
17. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, ym. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6093–8.
18. Levy-Shraga Y, Tamir-Hostovsky L, Boyko V, ym. Follow-up of newborns of mothers with Graves' disease. *Thyroid* 2014;24: 1032–9.
19. Hasosah M, Alsaleem K, Qurashi M, ym. Neonatal hyperthyroidism with fulminant liver failure: a case report. *J Clin Diagn Res* 2017;11:SD01–2.
20. Daneman D, Howard NJ. Neonatal thyrotoxicosis: intellectual impairment and craniosynostosis in later years. *J Pediatr* 1980;97:257–9.
21. van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of neonates born to mothers with graves' disease. *Pediatrics* 2016. DOI: 10.1542/peds.2015-1878.
22. Skuza KA, Sills IN, Stene M, Rapaport R. Prediction of neonatal hyperthyroidism in infants born to mothers with Graves disease. *J Pediatr* 1996;128:264–8.
23. Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N, ym. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2014;171:451–60.
24. Momotani N, Yamashita R, Makino F, ym. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:177–81.
25. Messer PM, Hauffa BP, Olbricht T, ym. Antithyroid drug treatment of Graves' disease in pregnancy: long-term effects on somatic growth, intellectual development and thyroid function of the offspring. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;123:311–6.
26. Bisschop PH, van Trotsenburg AS. Images in clinical medicine. Neonatal thyrotoxicosis. *N Engl J Med* 2014;370:1237.